



Состояние проблемы последовательного применения таргетных препаратов при метастазах рака почки

Д. м. н. С.Л. ГУТОРОВ, Е.И. ЧИЧИКОВ

К настоящему времени 6 целевых препаратов одобрены для лечения метастатического рака почки. К ним относятся сунитиниб, сорафениб, пазопаниб (ингибиторы VEGFR), бевацизумаб (моноклональное антитело к VEGF), темзиролимус и эверолимус (ингибиторы m-TOR). В сравнении с цитокинами они продемонстрировали значимое преимущество в частоте достижения объективного эффекта, медианах времени без прогрессирования болезни и, в ряде случаев, общей выживаемости. Тем не менее с учетом известной эффективности и спектра побочных эффектов ни один из них не может считаться универсальным для всех вариантов течения заболевания. У подавляющего большинства больных на фоне инициальной терапии наблюдается прогрессирование болезни. Последнее не лимитирует в значительном числе случаев (более 50%) проведение второй и последующих линий терапии [1, 2].

Имеющиеся данные, в частности, об отсутствии перекрестной резистентности между различными ингибиторами тирозинкиназ, позволяют позиционировать поочередное назначение лекарств как эффективный подход к лечению, увеличивающий продолжительность жизни больных [3, 4, 5, 6]. При этом рациональная последовательность назначения препаратов до сих пор не определена.

Отсутствуют и веские данные о преимуществе комбинированных режимов над самостоятельным применением препаратов, за исключением совместного назначения бевацизумаба и интерферона.

Кратко приводим данные о препаратах.

Бевацизумаб – моноклональное антитело к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGF). Для лечения мета-

статического светлоклеточного рака почки у больных с благоприятными и промежуточными факторами прогноза, согласно критериям MSKCC, он утвержден в первой линии терапии в комбинации с альфа-интерфероном (ИФН). Основанием послужили результаты двухнезависимых рандомизированных исследований III фазы AVOREN и CALGB90206 [7, 8]. В сравнении с лечением только ИФН было продемонстрировано достоверное увеличение частоты достижения объективного эффекта (до 25–31%), медианы времени до прогрессирования (до 8,5–10,4 мес.) и общей выживаемости (18,3–23,3 мес.). Наиболее значимыми побочными эффектами были слабость (37%), артериальная гипертензия (11%) и протеинурия (15%).

Сунитиниб – ингибитор рецепторов тирозинкиназ VEGFR 1-3, PDGF-a/b, c-Kit, Ret, FGFR. В первой линии у больных с хорошим и промежуточным прогнозом были достигнуты высокие лечебные результаты: объективный эффект составил 47%, медиана времени до прогрессирования – 11 мес. и общей выживаемости – 26,4 мес. [9, 10]. Объективный эффект был достижим у 11–12% больных, имеющих фак-



торы плохого прогноза, при не-светлоклеточном раке почки и в случаях метастатического поражения головного мозга [11]. Наиболее значимыми побочными эффектами были астения – 17%, гипертензия – 10%, нейтропения – 8% и ладонно-подошвенный синдром – 8%.

Сорафениб – ингибитор рецепторов тирозинкиназ VEGFR-1-3, PDGFR- β , c-KIT, рецептора к фактору роста фибробластов, Raf-киназы. Позиционируется FDA как препарат второй линии. При прогрессировании после иммунотерапии объективный эффект сорафениба достигается у 10%, стабилизация болезни – у 73%, что отразилось на медианах времени до прогрессирования – 5,5 мес. соответственно и общей выживаемости – 17,8 мес. [12]. Наиболее частыми побочными эффектами лечения были диарея (43%), сыпь (40%), ладонно-подошвенный синдром (30%) и артериальная гипертензия (17%).

Пазопаниб – низкомолекулярный ингибитор VEGFR 1-3, PDGFR- β , c-Kit. В первой линии у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом или у ранее получавших ИФН объективный эффект достигался у 30% (в первой линии – 29%, во второй – 32%). Медиана времени до прогрессирования в общей группе составила 9,2 мес. (у ранее не получавших лечение – 11,1 мес.), результаты общей выживаемости ожидаются [13]. Серьезные побочные эффекты наблюдались редко и были представлены анорексией (2%), астенией (3%), гипертензией и диареей (4%).

Темсиролимус – ингибитор рецепторов рапамицина млекопитающих (m-TOR). Препарат продемонстрировал лечебную эффективность у больных с факторами неблагоприятного прогноза, неудаленной первичной опухолью и несветлоклеточными формами рака почки. В этой группе в первой линии лечения объективный эффект и стабилизация болезни на срок не ме-

нее 6 мес. были достигнуты у 32,1% больных; медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости составили 5,5 и 10,9 мес. соответственно. Комбинация с ИФН, значимо увеличивая токсичность, не продемонстрировала преимуществ в сравнении с самостоятельным применением темсиролимуса [14, 15]. Значимыми побочными эффектами лечения были анорексия (3%), астения (11%), пульмональная токсичность (9%) и гипергликемия (11%).

Эверолимус – ингибитор m-TOR. Фармакокинетические особенности позволяют использовать его в форме для приема внутрь. В настоящее время имеются данные о его эффективности во второй и третьей линиях лечения: при прогрессировании после применения сунитиниба и сорафениба [16]. В исследовании III фазы RECORD 1 приняли участие 411 больных (274 получали эверолимус, 137 – плацебо). Лечение было высокоэффективным. Медиана времени без прогрессирования составила 4,9 мес. в сравнении с 1,9 мес. в группе контроля. Причем эверолимус был равно эффективен и во второй, и в третьей линиях лечения. Основными побочными эффектами были астения, сыпь, стоматит, слабость, кашель и диарея. Токсичность 3–4-й степени встречалась не более чем в 4% случаев. Эверолимус является первым зарегистрированным препаратом, который продемонстрировал лечебный эффект в исследовании III фазы у больных, имевших прогрессирование болезни после ингибиторов тирозинкиназ. Эффективность эверолимуса, продемонстрированная в данном исследовании, послужила основанием для пересмотра рекомендаций NCCN в 2009 г. В результате эверолимус был включен в рекомендации 1-й категории для лечения почечноклеточного рака во 2-й и 3-й линиях.

В настоящее время проводятся рандомизированные исследования III фазы прямого сравнения

эффективности таргетных препаратов в первой и второй линиях лечения почечноклеточного рака. В исследовании SWITCH больные почечноклеточным раком получают в первой линии сорафениб или сунитиниб до прогрессирования или развития лимитирующей токсичности. При прогрессировании заболевания осуществляется перекрест – смена препаратов. В исследование планируется включить 346 пациентов, которые будут подразделены на подгруппы в зависимости от прогноза по классификации MSKCC. Основной целью исследования является изучение общей и безрецидивной выживаемости. Предварительные результаты исследования ожидаются в 2012 г.

В аналогичном по дизайну исследовании RECORD 3 у 390 больных будет оценена эффективность применения в первой или второй линии эверолимуса и сунитиниба.

Эверолимус – ингибитор m-TOR.

Фармакокинетические особенности позволяют использовать его в форме для приема внутрь. В настоящее время имеются данные о его эффективности во второй и третьей линиях лечения: при прогрессировании после применения сунитиниба и сорафениба.

В 2012 г. ожидаются предварительные результаты исследования AXIS, где во второй линии, при прогрессировании после лечения сунитинибом или бевацизумабом и ИФН, темсиролимусом или цитокинам, будет дана оценка эффективности сорафениба и акситиниба. Основная цель исследования – оценка безрецидивной выживаемости. Продолжается набор больных в исследование сравнительной эффективности сорафениба и тем-



сиролимуса во второй линии лечения почечноклеточного рака. В исследование планируется включить 480 больных, имеющих прогрессирование на фоне приема сунитиниба. Основной целью является оценка безрецидивной выживаемости.

До получения результатов этих исследований, исходя из известной эффективности, можно рекомендовать для клинической практики следующий ориентировочный алгоритм последовательного назначения препаратов.

В первой линии у больных благоприятного или промежуточного прогноза, имеющих высокие шансы перенести вторую и последующие линии, лечение целесообразно начать с назначения сунитиниба или комбинации бевацизумаб + интерферон альфа.

В исследовании III фазы RECORD 1 приняли участие 411 больных (274 получали эверолимус, 137 — плацебо). Лечение было высокоэффективным. Медиана времени без прогрессирования составила 4,9 мес. в сравнении с 1,9 мес. в группе контроля. Причем эверолимус был равно эффективен и во второй, и в третьей линиях лечения.

На медиану общей выживаемости в данном случае ориентироваться нецелесообразно, с учетом высокой вероятности применения последующих линий лечения и их влияния на нее. Режимы имеют разный спектр побочных эффектов, которые могут определять выбор врача (например, при кровохаркании противопоказано лечение бевацизумабом).

У больных плохой прогностической группы применение в первой линии бевацизумаба и ИФН не имеет смысла, так как, по данным исследований AVOREN и CALGB 90206, не наблюдалось преимуществ комбинации в сравнении с самостоятельным применением ИФН. В этой ситуации оправдано назначение сунитиниба, поскольку, по данным исследования расширенного доступа [11], препарат был эффективен у 11% больных. Альтернативой может служить назначение темсиролимуса, позволяющего достичь в первой линии 5,5 мес. медианы времени до прогрессирования и 10,9 мес. общей выживаемости [14].

Препаратом выбора второй линии является сорафениб, при неэффективности цитокинов индуцирующий объективный эффект у 11% и длительную стабилизацию у 73% больных, с медианами времени до прогрессирования 5,5 мес. и общей выживаемости – 17,8 мес. [12].

При неэффективности цитокинов, комбинации бевацизумаба и ИФН или сунитиниба альтернативой могут служить ингибиторы m-TOR: темсиролимус или эверолимус. Прямых сравнений их

эффективности не проводилось. Выбор препарата может определяться предпочтительным методом введения и соответствующими побочными эффектами. Судя по имеющимся данным, не менее перспективен пазопаниб.

При выборе варианта второй линии, возможно, следует учитывать ретроспективные данные о лучших результатах последовательного применения ингибиторов тирозинкиназ в сравнении с использованием ингибиторов m-TOR [17].

При прогрессировании после второй линии последующее лечение приводит к увеличению продолжительности жизни больных. После оценки соотношения лечебной эффективности и вероятности развития серьезных осложнений возможно назначение ранее не применявшихся препаратов. Здесь, на наш взгляд, наиболее перспективны сорафениб и ингибиторы m-TOR. Последние в третьей линии лечения индуцируют такую же частоту объективного эффекта, что и во второй [14, 16].

Таким образом, последовательное назначение эффективных при метастатическом раке почки препаратов рационально, так как, с учетом сохранения в большинстве случаев качества жизни, приводит к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов. У больных, способных перенести лечение, уже имеющийся арсенал препаратов позволяет провести несколько линий лечения, число которых по мере внедрения в ближайшее время новых активных лекарств будет возрастать. ☺

Эверолимус является первым зарегистрированным препаратом, который продемонстрировал лечебный эффект в исследовании III фазы у больных, имевших прогрессирование болезни после ингибиторов тирозинкиназ. Эффективность эверолимуса, продемонстрированная в данном исследовании, послужила основанием для пересмотра рекомендаций NCCN в 2009 г. В результате эверолимус был включен в рекомендации 1-й категории для лечения почечноклеточного рака во 2-й и 3-й линиях.

Эффективность обоих вариантов лечения сравнима: при лечении комбинацией бевацизумаб и ИФН объективный эффект достигается в 25–31%, медиана времени до прогрессирования – 8,4–10,4 мес. и общая выживаемость – 18,3–23,3 мес. [7, 8]. При лечении сунитинибом показатели составляют 46%, 11 мес. и 26,4 мес. соответственно [9].

Литература
→ С. 73